

Ю.А.Терещенко, С.Ю.Терещенко, М.В.Власова

Идиопатическая интерстициальная пневмония у взрослых и детей (обзор литературы)

Красноярская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней № 2, кафедра детских болезней № 2;
ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск

Yu.A.Tereshchenko, S.Yu.Tereshchenko, M.V.Vlasova

Idiopathic interstitial pneumonia in adults and children (review)

За последние годы значительные изменения произошли в номенклатуре и классификации интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) у взрослых пациентов. В первую очередь речь идет об идиопатической интерстициальной пневмонии (ИИП), которая привлекает внимание не только клиницистов, но и морфологов, лучевых диагностов, иммунологов, генетиков и других специалистов в силу нарастающей распространенности, полиморфизма гистологической и рентгенологической картин и зачастую тяжелого течения с неблагоприятным прогнозом. Современные тенденции понимания этой серьезной легочной патологии нашли отражение в объединенном мультидисциплинарном согласительном документе Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS), посвященном идиопатической интерстициальной пневмонии и опубликованном в 2002 г. [1]. При этом двумя годами раньше (2000 г.) в консенсусе тех же авторитетных организаций уже были подробно освещены вопросы, касающиеся идиопатического легочного фиброза (обычной интерстициальной пневмонии) — самого частого клинико-гистологического варианта ИИП [2].

Столь бурный прогресс был обусловлен анализом достаточных по числу включенных пациентов квалифицированных исследований с единым клинико-морфологическим подходом, позволившим выявить гистологические паттерны, ассоциированные с ответом на терапию и прогнозом. Кроме того, значительную роль сыграли разработка и внедрение в широкую клиническую практику двух новых инструментальных подходов: торакоскопической биопсии легких с видеоконтролем забора материала и компьютерной томографии высокого разрешения. Наконец, появление новых идей относительно терапевтических подходов при этих грозных заболеваниях значительно стимулировало поиск консенсуса в их номенклатуре, классификации и диагностике [3, 4].

Тем не менее в настоящее время не существует подобных согласительных документов, касающихся идиопатических диффузных паренхиматозных заболеваний легких в детской популяции. Рекомендации, разработанные для взрослых пациентов, лишь

в очень ограниченной мере могут быть использованы в педиатрической практике [5]. Обусловлено это следующим:

1. Прогрессирующие ИЗЛ у детей в целом встречаются значительно реже, чем у взрослых, а отсутствие достаточных по количеству больных наблюдений не позволяет провести необходимых клинико-морфологических параллелей.
2. В детской популяции чаще встречаются ИЗЛ с установленным причинным фактором, а общая частота ИИП, если придерживаться гистологических классификационных критериев ATS / ERS, в структуре идиопатических диффузных паренхиматозных заболеваний легких у детей значительно ниже, чем у взрослых.
3. Клинико-прогностическое значение гистологической картины ИИП у детей значительно отличается от взрослых пациентов, что должно находить отражение в протоколах лечения. Так, например, обычная интерстициальная пневмония (ОИП) — наиболее частая гистологическая находка при ИИП у взрослых, соответствующая клинико-рентгенологическому диагнозу идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), у детей встречается очень редко [6, 7]. В то же время десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП) у детей встречается чаще, чем ОИП, плохо поддается лечению и имеет крайне неблагоприятный прогноз, в отличие от взрослых пациентов [7].

Нам представляется, что, с одной стороны, терапевтам и пульмонологам будет интересен обзор клинико-гистологических вариантов ИИП у детей, развившихся в организме, неотягощенном длительной экспозицией различных экологических и профессиональных факторов, а с другой стороны, педиатрам важны знания, полученные на большом количестве наблюдений у взрослых, и сформированные на их основе согласованные подходы ведущих экспертов в этой области пульмонологии.

В соответствии с последними рекомендациями ATS / ERS термин "идиопатическая интерстициальная пневмония" должен заменить ранее употреблявшееся название этой группы заболеваний "идиопатический (криптогенный) фиброзирующий альвеолит".

Не вдаваясь в терминологическую дискуссию и признавая несомненные преимущества унификации терминологии, мы, тем не менее, абсолютно согласны с мнением *М.М.Ильковича* и *Л.Н.Новиковой* [8], что термин "идиопатический фиброзирующий альвеолит" наиболее адекватно отражает суть патологического процесса. Однако исторически сложившееся терминологическое разнообразие (идиопатический фиброзирующий альвеолит — в России, криптогенный фиброзирующий альвеолит — в Англии, идиопатический фиброз легких — в США, идиопатический интерстициальный пневмонит — в Японии [3]) не способствует прогрессу в этой области пульмонологии. Далее в настоящей статье мы цитируем оригинальные термины, использованные авторами публикаций. В таблице представлены 7 выделенных рекомендациями *ATS / ERS* вариантов ИИП и соответствующие им клиничко-рентгенологические диагнозы.

Данные о распространенности и смертности от ИИП у взрослых достаточно ограничены. В одном из популяционных исследований (США) сообщается об уровне распространенности всех ИЗЛ: 80,9 на 100 000 населения — у мужчин, 62,2 на 100 000 — у женщин [9]. Причем около половины всех случаев ИЗЛ у взрослых составил ИЛФ (46,2 % — у мужчин, 44,2 % — у женщин). Более низкие показатели распространенности ИЛФ получены в Норвегии [10] и Финляндии [11]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что ИИП является заболеванием, возникающим преимущественно после 4-го десятилетия жизни (около $\frac{2}{3}$ пациентов — старше 60 лет), с некоторым преобладанием у мужчин.

По некоторым данным, смертность от ИЛФ растет во многих западных странах, причем, вероятно, независимо от изменения диагностических подходов [12]. Гистологическая картина ДИП у взрослых ассоциирована с лучшим ответом на терапию и более благоприятным прогнозом, чем паттерны ОИП и неспецифической интерстициальной пневмонии [13]. В то же время сообщается о неожиданно низкой летальности (12,5 %) и отсутствии нарушения функции легких у выживших пациентов при гистологически подтвержденной острой интерстициальной пневмонии (болезнь Хаммена–Рича). Авторы связывают относительно благоприятные исходы забо-

левания с ранним началом лечения глюкокортикоидами в высоких дозах [14].

Еще меньше данных об общей распространенности и структуре ИЗЛ — в детской популяции. В целом считается, что в детском возрасте эти заболевания встречаются значительно реже, чем у взрослых, причем их спектр также отличен. Например, суммарная частота всех гистологических паттернов ИИП среди ИЗЛ у детей составляет всего 12–18 %, а инфекционные причины интерстициальных повреждений легких регистрируются практически с той же частотой (8–20 %) [7].

Так, опрос 38 пульмонологических центров в разных странах позволил выявить только 131 ребенка с диагностированным хроническим ИЗЛ [15]. Наиболее крупные серии наблюдений детей с ИЗЛ опубликованы *L.Fan et al.* (99 детей) [7, 16] и *R.Dinwiddie et al.* (46 детей) [6]. В первом сообщении *L.Fan et al.* [16] из 48 детей с клинической картиной ИЗЛ за 12 лет наблюдения выявлены только 4 случая ДИП, 2 случая ОИП, 5 случаев лимфоцитарной пневмонии. Во втором исследовании *L.Fan et al.* [7] за 3 года наблюдения у 51 ребенка с ИЗЛ не выявлено ни одного случая ОИП либо ДИП и только 1 случай лимфоцитарной пневмонии, ассоциированной с вирусом Эпштейна–Барра [7]. Таким образом, гистологические находки, соответствующие ИИП по критериям *ATS / ERS*, чрезвычайно редки в общей структуре ИЗЛ у детей. Тем не менее *R.Dinwiddie et al.* [6] сообщают о 46 случаях гистологически подтвержденной ИИП в Великобритании и Ирландии у детей за 3-летний период наблюдения. Анализ результатов 38 открытых биопсий легких у детей с интерстициальным пневмонитом показал, что в 11 случаях гистологическая картина характеризовалась лимфоидной гиперплазией (были диагностированы лимфоцитарная интерстициальная пневмония либо фолликулярный бронхиолит), в 4 случаях выявлен паттерн ДИП, в 7 — неспецифической интерстициальной пневмонии, и не диагностировано ни одного случая ОИП [17].

Во всех вышеприведенных публикациях авторы констатируют, что ИИП в детской популяции — очень редкое заболевание и, в отличие от взрослых, у детей не преобладает (либо вообще отсутствует [18]) паттерн ОИП, а гистологическая картина чаще соответствует лимфоцитарной либо десквамативной

Таблица
Гистологическая и клиническая классификация ИИП (рекомендации *ATS / ERS*, 2002)

Гистологическая картина (паттерн)	Клиничко-рентгенологический диагноз
Обычная интерстициальная пневмония	Идиопатический (криптогенный) легочный фиброз
Неспецифическая интерстициальная пневмония	Неспецифическая интерстициальная пневмония
Организирующаяся пневмония	Криптогенная организирующаяся пневмония (идиопатический бронхиолит с организующейся пневмонией)
Диффузное повреждение альвеол	Острая интерстициальная пневмония (болезнь Хаммена–Рича)
Респираторный бронхиолит	Респираторный бронхиолит, ассоциированный с ИЗЛ
Десквамативная интерстициальная пневмония	Десквамативная интерстициальная пневмония
Лимфоцитарная интерстициальная пневмония	Лимфоцитарная интерстициальная пневмония

интерстициальной пневмонии. В то же время указанные выше работы являются уникальными, практически единственными с достаточным числом наблюдений и четким дизайном исследования, что диктует необходимость дальнейших мультицентровых исследований ИЗЛ у детей.

Возраст первых проявлений ИЗЛ у детей, по сообщениям *L.Fan et al.* и *R.Dinwiddie et al.* [6, 7, 16], в большинстве случаев не превышает 1 года (для ИИП — в 76,2 % случаев) [6], но, как и у взрослых, до момента начала специфического обследования может проходить несколько лет (медиана — 30 мес.) [7]. 91,4 % детей с ИИП в сообщении *R.Dinwiddie et al.* были младше 5 лет [6]. Таким образом, ИИП в наибольшей степени подвержены крайние возрастные группы: дети до 5 лет (преимущественно младше 1 года) и взрослые старше 40 лет (преимущественно старше 60 лет).

У детей при ИИП, как и у взрослых пациентов, несколько преобладает мужской пол больных (соотношение мальчиков и девочек — 1,7 : 1). Прогноз при ИИП у детей, даже при своевременном лечении, достаточно серьезный [19]. В общей группе из 99 детей с ИЗЛ через 5 лет статистический расчет возможной выживаемости составил 64 % [20]. В то же время, по данным *R. Dinwiddie et al.* [6], большинство детей с ИИП хорошо ответили на раннюю агрессивную терапию стероидами, гидроксихлорохином и цитостатиками, что позволило авторам сделать вывод об относительно благоприятном прогнозе заболевания.

В отличие от взрослых пациентов [13], у детей, особенно грудного возраста, гистологическая картина ДИП ассоциирована с очень высокой смертностью, несмотря на лечение стероидами [5, 7]. С учетом того, что важнейшую этиологическую роль при прогностически благоприятной ДИП у взрослых отводят длительному стажу курения [21], приходится признать, что в рамках единой гистологической картины возможны различные патогенетические варианты, наиболее ярко проявляющиеся именно при сравнении течения заболевания у детей и взрослых. Возможно, именно такой подход в будущем позволит выявить маркеры неблагоприятного прогноза болезни.

Нам кажется излишним напоминать, что ребенок не есть "уменьшенная в размере копия взрослого организма" (именно такое название — "*Pediatric interstitial lung disease: children are not small adults*" — имеет недавний комментарий к проблеме ведущих экспертов в этой области *Leland L.Fan* и *Claire Langston* [22]). При наличии клинической картины ИЗЛ педиатрам чаще, чем терапевтам, приходится сталкиваться с врожденными (в т. ч. генетическими) дефектами респираторного тракта или диффузными паренхиматозными болезнями легких с установленным причинным фактором — инфекционной этиологии либо вторичного характера при системных заболеваниях. Но и в общей детской популяции есть принципиально отдельная возрастная группа — новорожденные и дети грудного возраста. Именно

в этой группе существуют ИЗЛ, не имеющие эквивалентов у старших детей и взрослых, но, вероятно, связанные с функцией легких в последующие годы жизни [23]. Большинство из этих заболеваний носят преимущественно идиопатический характер, хотя для некоторых из них этиология известна или предполагается.

Новорожденные:

- дефицит сурфактанта типа В (наследуемый, может быть ассоциирован с альвеолярным легочным протеинозом);
- альвеолярно-капиллярная дисплазия, в трети случаев сочетается с легочной лимфангиоэктазией;
- внутриутробное нарушение роста легких;
- интерстициальный легочный гликогеноз [24];
- бронхо-пульмональная дисплазия, патогенетически связана с токсическим действием кислорода и баротравмой легких при длительной ИВЛ новорожденных;
- синдром Вильсона–Микити — определяется как реакция незрелой ткани легких недоношенного ребенка на дыхание атмосферным воздухом, может быть связан с внутриутробной инфекцией [25, 26].

Дети грудного возраста:

- хронический пневмонит грудного ребенка, связанный с аспирацией;
 - интерстициальный пневмонит грудного ребенка — имеет гистологическую картину, отличную от ИИП старших детей и взрослых [27, 28]; часто ассоциирован с бронхопульмональной дисплазией, но может иметь идиопатический характер;
 - хронический идиопатический бронхиолит грудного ребенка, характеризующийся лимфоцитарной инфильтрацией бронхиол и относительно благоприятным прогнозом [29];
 - постнатальные нарушения роста легких у недоношенных [23];
 - недавно описанное персистирующее тахипноэ грудного ребенка с гиперплазией нейроэндокринных клеток (подобные находки описаны также при ИЗЛ у старших детей и взрослых) [30].
- Отдаленный прогноз и связь перечисленных состояний грудного ребенка с ИЗЛ у старших детей и взрослых изучены недостаточно, однако известно, что у выживших детей имеется склонность к тяжелым респираторным инфекциям, гиперреактивности бронхов, кардиологическим и неврологическим нарушениям. Обнаружены нарушения функции внешнего дыхания и структурные изменения легких, выявляемые компьютерной томографией, у взрослых с установленной в грудном возрасте бронхопульмональной дисплазией [31]. Очевидно, что гипотеза связи некоторых ИЗЛ грудного возраста с респираторными заболеваниями у взрослых имеет некоторые основания, однако для детализации такой связи необходимы согласованные исследования терапевтов и педиатров.

Говоря об ИИП с позиций терапевта и педиатра, нельзя не упомянуть о семейных формах болезни, при которых генетический компонент патогенеза проявляется наиболее отчетливо, а взаимодействие педиатров и терапевтов является обязательным условием проведения исследований.

Первые упоминания о случаях семейного накопления больных с ИЗЛ появились в литературе в 1960-е гг. [32]. Более поздние популяционные исследования показали достаточно низкую частоту встречаемости семейных случаев ИИП в общей популяции больных. Изучение распространенности наследуемых форм заболевания осложняется тем, что первые признаки ИИП с внутрисемейной агрегацией могут возникать как у детей, так и у взрослых [33]. Так, семейное накопление в группе больных ИЛФ, диагностированным с использованием критериев *ATS* (2000), выявлено в 3,3–3,7 % случаев в Финляндии [11]. Английскими исследователями [34] сообщается о 25 семьях (57 случаях болезни) с установленным фактом семейного возникновения криптогенного легочного фиброза у взрослых пациентов (средний возраст установления диагноза — 55,5 лет, соотношение мужчин и женщин — 1,75 : 1). Авторы считают, что часть случаев семейного накопления больных ИЛФ с манифестацией в зрелом возрасте могут быть объяснены воздействием некоторых общих факторов внешней среды (фиброгенных агентов).

Поиски первичного биологического дефекта при семейных формах ИЛФ привели к выявлению факта отсутствия протеина С в сурфактанте (СР-С) некоторых больных в этой группе пациентов. Так, *R.S.Amin et al.* [35] показали полное отсутствие протеина С и снижение уровня протеинов А и В сурфактанта у страдающих ИЗЛ 11-летней девочки, ее сестры и матери. При этом у 19 пациентов с несемейными формами ИИП и 9 пациентов с опухолями легких уровни указанных протеинов сурфактанта были нормальными. Дальнейшие исследования в этом направлении привели к открытию ассоциации мутации гена СР-С с семейными формами ИЗЛ [36]. Кроме того, позже была показана возможная роль спонтанной мутации гена СР-С в развитии спорадической формы ИЗЛ у детей [37], а также связь полиморфизма этого гена в развитии других ИЗЛ у детей — респираторного дистресс-синдрома новорожденных и бронхолегочной дисплазии [38].

Интересным представляется анализ семейного легочного фиброза, проведенный *A.Q.Thomas et al.* [39]. Авторы установили, что у взрослых членов семьи мутация СР-С гена сопряжена с гистологической картиной ОИП, а у детей — с неспецифической интерстициальной пневмонией, показав, что один генетический дефект может приводить к различным по гистологической картине состояниям. При этом открытым остается вопрос: предшествует ли неспецифическая интерстициальная пневмония ОИП либо мы имеем дело с возрастными особенностями реактивности легочной ткани. *Y.Yoshioka et al.* [40]

описали развитие семейной формы легочного фиброза у 2 братьев, возникшего в 20 лет и имевшего гистологические признаки ОИП, при этом родители и младшие братья больных не имели признаков ИЗЛ. Интересно, что у этих больных не было выявлено описанной ранее при семейных формах ИЗЛ мутации гена СР-С. Описаны семейные случаи ДИП, ассоциированные с низкой выживаемостью больных [41, 42]. В то же время семейные случаи ИЗЛ, не идентифицированные как десквамативная пневмония, характеризуются относительно благоприятным прогнозом [20].

Хотелось бы отметить, что к настоящему времени очень мало данных о генетических факторах при спорадических формах ИИП. Тем не менее на двух популяциях (Италия, Великобритания) была выявлена ассоциация заболевания с генами антагониста рецептора интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли, исследование двух других популяций не подтвердило эти находки [43]. *L.M.Nogee et al.* [36] считают, что мутация гена СР-С ответственна и за семейные, и за спорадические формы ИИП. Дальнейшие исследования в этой области могут быть сконцентрированы на исследованиях генов различных регулирующих систем (Th1 / Th2, протеаз / антипротеаз, оксидантов / антиоксидантов) [43].

Таким образом, по крайней мере, часть случаев ИИП, особенно при возникновении в детском возрасте и наличии семейной агрегации, может быть объяснена генетическими факторами, связанными с изменением биологических свойств сурфактанта, что уже в настоящее время может быть использовано для поиска новых направлений терапии этих грозных заболеваний.

Клиническая диагностика ИИП не обнаруживает существенных различий у детей и взрослых — в обоих случаях решающее значение имеет выявление известных признаков ИЗЛ — прогрессирующей дыхательной недостаточности и рентгенологического синдрома двусторонней легочной диссеминации [44, 45]. У взрослых и старших детей важную дополнительную информацию несет выявление рестриктивных нарушений вентиляции и снижение диффузионной способности легких. Простой неинвазивный тест — пульсоксиметрия, выявляющий снижение насыщения гемоглобина кислородом в покое и при физической нагрузке, может быть использован как для диагностики, так и в совокупности с клиническими признаками для прогноза заболевания у пациентов любого возраста [20]. Важным аускультативным феноменом, свидетельствующим о поражении дистальных отделов респираторного тракта, является стойкая поздняя инспираторная крепитация (*"fine crackles"*), однако у детей рассеянная крепитация значительно чаще связана с вирусным бронхоолитом. Из общих неспецифических симптомов необходимо обращать внимание на потерю веса, имеющую независимую отрицательную прогностическую значимость для выживаемости у детей с ИЗЛ [20]. Даль-

нейший диагностический поиск должен быть направлен на исключение всех известных причин интерстициальных изменений в легких, спектр которых (относительная частота встречаемости отдельных нозологических форм) значительно различается в детской и взрослой популяциях.

В связи с этим хотелось бы подчеркнуть необходимость использования различных диагностических подходов у детей и взрослых при наличии клинкорентгенологической картины ИЗЛ. Дифференцированный подход к диагностике ИЗЛ и оценке прогноза у детей детально обсуждается в работах *L. Fan et al.* [7, 20]. Различия обусловлены прежде всего чрезвычайно редкой частотой встречаемости ИИП в структуре ИЗЛ у детей. В то же время инфекционные причины ИЗЛ у детей составляют 8–20 %, что значительно выше, чем во взрослой популяции. Предполагается, что у части детей вероятен гипериммунный ответ на различные инфекционные стимулы (прежде всего аденовирусную инфекцию) с формированием картины ИЗЛ. Авторы заключают, что детям с клинической картиной ИЗЛ реже, чем взрослым, необходимы инвазивные методы диагностики, предлагая для детей отдельный диагностический алгоритм [7].

Конечным итогом диагностического поиска при ИИП является установление первичного идиопатического характера легочных изменений с определением гистологического варианта болезни. Значительный прогресс в диагностике ИИП за последние годы был обусловлен, в частности, внедрением в практику компьютерной томографии легких высокого разрешения. В настоящее время на основании радиологических и гистологических параллелей определены подходы к диагностике ИИП как у взрослых, так и у детей [46, 47]. В последние годы активно изучаются некоторые плазменные маркеры ИИП, имеющие определенную диагностическую и прогностическую значимость: лактатдегидрогеназа, муцин-антигены 3EG5, KL-6 (отражают повреждение альвеол и регенерацию пневмоцитов II типа), протеины сурфактанта А и D, проколлаген I и II типов [48–51]. Определенную помощь в диагностике и оценке прогноза может оказать анализ клеточного и биохимического состава бронхиального секрета, полученного с помощью бронхоальвеолярного лаважа [52]. Чрезвычайно перспективным направлением диагностики в пульмонологии вообще и при ИИП в частности является исследование газового состава выдыхаемого воздуха и биохимического спектра его конденсата, что особенно актуально у детей и больных, которым по жизненным показаниям не могут быть применены инвазивные технологии [53, 54]. Однако "золотым стандартом" диагностики до настоящего времени остается гистологическое исследование биоптатов легкого. В то же время представляют интерес сообщения, в которых указывается на наличие связи как у детей, так и у взрослых между проведением хирургической биопсии легких у больных с предполагаемой ИИП и снижением их выжи-

ваемости [7, 55]. Неизвестным остается, ухудшает ли прогноз само оперативное вмешательство либо имеет место систематическая ошибка вследствие отбора больных для проведения манипуляции.

Терапевтические подходы к лечению ИИП достаточно однотипны у детей и взрослых и включают в себя использование системных кортикостероидов в качестве терапии 1-й линии, хотя до настоящего времени не проведено контролируемых исследований их эффективности [3]. Стероиды могут назначаться как *per os*, так и в виде пульс-терапии. Длительная пульс-терапия метилпреднизолоном в течение от 1 года [56] до 4 лет [57] (общее количество пульсов до 37) оказалась достаточно эффективной у детей с ИИП. В качестве дополнительной терапии используются иммуномодулирующие и антифибротические средства, в частности пеницилламин, колхицин, гидроксихлорохин (у детей предпочтительней последний [6]). Первичный ответ на терапию может использоваться для оценки прогноза, однако только 20 % взрослых пациентов с ИИП положительно отвечают на терапию кортикостероидами [58]. В то же время в исследовании *R. Dinwiddie et al.* [6] 65 % детей с ИИП ответили на терапию глюкокортикоидами и гидроксихлорохином. При неудаче терапии 1-й линии, а в некоторых случаях и сразу после установления диагноза необходимо рассмотреть вопрос об использовании цитостатических препаратов (метотрексата, азатиоприна, циклофосфида). В качестве альтернативных препаратов в последнее время рассматриваются также циклоспорин [59], γ -интерферон (однако сообщается о возможности развития острой дыхательной недостаточности во время терапии γ -интерфероном при ИЛФ, в т. ч. при семейных формах [60]), β -интерферон, глутатион, N-ацетилцистеин и некоторые другие [58], хотя, как и для "традиционных" препаратов, крайне мало качественных исследований, доказывающих их эффективность.

В случае развития клинически значимой легочной гипертензии может рассматриваться возможность терапии системным простаглицлином, блокаторами рецепторов к эндотелину, оксидом азота, ингалируемым простаглицлином, силденафилом, хотя оценка их эффективности при ИИП нуждается в дополнительных исследованиях. Используется и трансплантация легких с лучшим долгосрочным прогнозом при небольшом стаже болезни.

В заключение хотелось бы отметить, что значительные различия в общей частоте встречаемости, спектре гистологических паттернов, прогнозе отдельных клинических вариантов ИИП у детей и взрослых, несомненно, являются отражением возрастных особенностей этиопатогенеза болезни, хотя детальные стороны таких особенностей остаются нерасшифрованными. В качестве вероятных причин различий можно рассматривать как эндогенные факторы в виде преобладания отдельных патогенетических механизмов (например, наследуемых либо

"чистых" иммуноопосредованных вариантов болезней), так и различную экспозицию груза многочисленных экологических и профессиональных факторов, сопровождающих жизнь современного человека от рождения до глубокой старости. Прогрессу в понимании механизмов развития этих грозных заболеваний, появлению новых направлений их диагностики и лечения, несомненно, может способствовать тесная кооперация клиницистов, занимающихся лечением человека в различные возрастные периоды, — педиатров и терапевтов-пульмонологов.

Литература

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (2): 277–304.
2. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161(2, pt 1): 646–664.
3. Авдеева О. Е., Авдеев С. Н. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: современные подходы к диагностике и терапии. *Consilium Medicum* 2002; 4 (4): 195–201.
4. Чучалин А. Г. Идиопатический легочный фиброз. *Тер. арх.* 2000; 72 (3): 5–12.
5. Hagood J. S., Vaughan D. J., Zimmerman J. et al. Interstitial lung disease in children. Article in E-medicine. Last Updated: August 5, 2002. Доступен по URL: <http://www.emedicine.com/ped/topic1950.htm>.
6. Dinwiddie R., Sharief N., Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34 (1): 23–29.
7. Fan L.L., Kozinetz C.A., Deterding R.R. et al. Evaluation of a diagnostic approach to pediatric interstitial lung disease. *Pediatrics* 1998; 101(1, pt 1): 82–85.
8. Илькович М. М., Новикова Л. Н. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: противоречия в современных представлениях. *Пульмонология* 2003; 1: 98–101.
9. Coultas D.B., Zumwalt R.E., Black W.C. et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (4): 967–972.
10. Von Plessen C., Grinde O., Gulsvik A. Incidence and prevalence of cryptogenic fibrosing alveolitis in a Norwegian community. *Respir. Med.* 2003; 97 (4): 428–435.
11. Hodgson U., Laitinen T., Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 2002; 57 (4): 338–342.
12. Hubbard R., Johnston I., Coultas D. B. et al. Mortality rates from cryptogenic fibrosing alveolitis in seven countries. *Thorax* 1996; 51 (7): 711–716.
13. Nicholson A.G., Colby T.V., Du Bois R. M. et al. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (6): 2213–2217.
14. Quefatieh A., Stone C. H., Digiovine B. et al. Low hospital mortality in patients with acute interstitial pneumonia. *Chest* 2003; 124 (2): 554–559.
15. Barbato A., Panizzolo C., Cracco A. et al. Interstitial lung disease in children: a multicentre survey on diagnostic approach. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (3): 509–513.
16. Fan L.L., Mullen A.L., Brugman S. M. et al. Clinical spectrum of chronic interstitial lung disease in children. *J. Pediatr.* 1992; 121 (6): 867–872.
17. Nicholson A.G., Kim H., Corrin B. et al. The value of classifying interstitial pneumonitis in childhood according to defined histological patterns. *Histopathology* 1998; 33 (3): 203–211.
18. Katzenstein A.L., Myers J.L. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (4, pt 1): 1301–1315.
19. Barbato A., Panizzolo C. Recent advances. Chronic interstitial lung disease in children. *Paediatr. Respir. Rev.* 2000; 1 (2): 172–178.
20. Fan L.L., Kozinetz C.A. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (3, pt 1): 939–942.
21. Desai S. R., Ryan S. M., Colby T. V. Smoking-related interstitial lung diseases: histopathological and imaging perspectives. *Clin. Radiol.* 2003; 58 (4): 259–268.
22. Fan L.L., Langston C. Pediatric interstitial lung disease: children are not small adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (11): 1466–1467.
23. Langston C., Fan L.L. Diffuse interstitial lung disease in infants. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; suppl. 23: 74–76.
24. Canakis A. M., Cutz E., Manson D. et al. Pulmonary interstitial glycogenosis: a new variant of neonatal interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (11): 1557–1565.
25. Hodgman J.E. Relationship between Wilson-Mikity syndrome and the new bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2003; 112 (6, pt 1): 1414–1415.
26. Takami T., Kumada A., Takei Y. et al. A case of Wilson-Mikity syndrome with high serum KL-6 levels. *J. Perinatol.* 2003; 23(1): 56–58.
27. Schroeder S.A., Shannon D.C., Mark E.J. Cellular interstitial pneumonitis in infants. A clinicopathologic study. *Chest* 1992; 101 (4): 1065–1069.
28. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 40-1999. A four-month-old girl with chronic cyanosis and diffuse pulmonary infiltrates. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341 (27): 2075–2083.
29. Hull J., Chow C.W., Robertson C.F. Chronic idiopathic bronchiolitis of infancy. *Arch. Dis. Child.* 1997; 77 (6): 512–515.
30. Deterding R.R., Fan L.L., Morton R. et al. Persistent tachypnea of infancy (PTI) — a new entity. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; suppl. 23: 72–73.
31. Aquino S.L., Schechter M.S., Chiles C. et al. High-resolution inspiratory and expiratory CT in older children and adults with bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Roentgenol.* 1999; 173 (4): 963–967.
32. Swaye P., Van Ordstrand H.S., McCormack L.J. et al. Familial Hamman-Rich syndrome. Report of eight cases. *Dis. Chest* 1969; 55 (1): 7–12.

33. Zanutto A., Chabot F., Martinet Y. et al. Familial diffuse interstitial fibrosis of prolonged onset worsening during pregnancy. *Rev. Mal. Respir.* 2003; 20 (4): 628–632.
34. Marshall R.P., Puddicombe A., Cookson W.O. et al. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. *Thorax* 2000; 55 (2): 143–146.
35. Amin R. S., Wert S. E., Baughman R. P. et al. Surfactant protein deficiency in familial interstitial lung disease. *J. Pediatr.* 2001; 139 (1): 85–92.
36. Nogee L. M., Dunbar A. E. 3-rd, Wert S. et al. Mutations in the surfactant protein C gene associated with interstitial lung disease. *Chest* 2002; 121 (3, suppl.): 20–21.
37. Hamvas A., Nogee L.M., White F.V. et al. Progressive lung disease and surfactant dysfunction with a deletion of surfactant protein C gene. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; Published ahead of print on December 4, 2003.
38. Lahti M., Marttila R., Hallman M. Surfactant protein C gene variation in the Finnish population — association with perinatal respiratory disease. *Eur. J. Hum. Genet.* 2004; 12 (4): 312–320.
39. Thomas A.Q., Lane K., Phillips J., 3-rd et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (9): 1322–1328.
40. Yoshioka Y., Saiki S., Tsutsumi-Ishii Y. et al. Adult-onset familial pulmonary fibrosis in Japanese brothers. *Pathol. Int.* 2004; 54 (1): 41–46.
41. Buchino J.J., Keenan W. J., Algren J.T. et al. Familial desquamative interstitial pneumonitis occurring in infants. *Am. J. Med. Genet.* 1987; 3 (suppl.): 285–291.
42. Tal A., Maor E., Bar-Ziv J. et al. Fatal desquamative interstitial pneumonia in three infants siblings. *J. Pediatr.* 1984; 104 (6): 873–876.
43. Du Bois R.M. The genetic predisposition to interstitial lung disease: functional relevance. *Chest* 2002; 121 (3, suppl.): 14–20.
44. Волков И.К. Альвеолиты. В кн.: Таточенко В.К. (ред.) Практическая пульмонология детского возраста. М.; 2000, 209–214.
45. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких. *Consilium Medicum* 2003; 4: 176–181.
46. Wittram C., Mark E.J., Mcloud T.C. CT-histologic correlation of the ATS/ERS 2002 classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics* 2003; 23 (5): 1057–1071.
47. Lynch D. A., Hay T., Newell J. D. Jr. et al. Pediatric diffuse lung disease: diagnosis and classification using high-resolution CT. *Am. J. Roentgenol.* 1999; 173 (3): 713–718.
48. Greene K.E., King T.E., Jr., Kuroki Y. et al. Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (3): 439–446.
49. Ogawa N., Shimoyama K., Kawabata H. et al. Clinical significance of serum KL-6 and SP-D for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease in patients with diffuse connective tissue disorders. *Ryumachi* 2003; 43 (1): 19–28.
50. Kuwano K., Maeyama T., Inoshima I. et al. Increased circulating levels of soluble Fas ligand are correlated with disease activity in patients with fibrosing lung diseases. *Respirology* 2002; 7 (1): 15–21.
51. Авдеева О.Е., Лебедин С., Авдеев С.Н. и др. Гликозилированный муцин-антиген ЗЕГ5 — сывороточный маркер активности и тяжести при интерстициальных заболеваниях легких. *Пульмонология* 1998; 2: 22–27.
52. Veeraraghavan S., Latsi P. I., Wells A. U. et al. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (2): 239–244.
53. Carpagnano G.E., Kharitonov S.A., Wells A.U. et al. Increased vitronectin and endothelin-1 in the breath condensate of patients with fibrosing lung disease. *Respiration* 2003; 70 (2): 154–160.
54. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath. *Biomarkers* 2002; 7 (1): 1–32.
55. Utz J.P., Ryu J.H., Douglas W.W. et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2001; 17 (2): 175–179.
56. Paul K., Klettke U., Moldenhauer J. et al. Increasing dose of methylprednisolone pulse therapy treats desquamative interstitial pneumonia in a child. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (6): 1429–1432.
57. Desmarquest P., Tamalet A., Fauroux B. et al. Chronic interstitial lung disease in children: response to high-dose intravenous methylprednisolone pulses. *Pediatr. Pulmonol.* 1998; 26 (5): 332–338.
58. Green F.H. Overview of pulmonary fibrosis. *Chest* 2002; 122 (6, suppl): 334–339.
59. Yoshioka Y., Ohwada A., Dambara T. et al. CD4+ T cells in lung tissue predict responsiveness to cyclosporin A in interstitial pneumonia. *Respirology* 2002; 7 (4): 299–304.
60. Honore I., Nunes H., Groussard O. et al. Acute respiratory failure after interferon-gamma therapy of end-stage pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (7): 953–957.

Работа выполнена при поддержке Фонда содействия отечественной медицине

Поступила 24.08.04
© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.24-002.17-053